

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Uso de lubrificantes (deslizantes) na melhoria do índice de escoamento de pós.

Mafalda Esteves Machado

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2019

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Uso de lubrificantes (deslizantes) na melhoria do índice de escoamento de pós.

Mafalda Esteves Machado

Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de
Farmácia

Orientador: Prof. Dr. Paulo Salústio

Co-orientador: Prof. Dr. Paulo Costa

2019

Agradecimentos

Esta etapa é o culminar de uma jornada de muito trabalho, dedicação, assim como de uma aprendizagem continua.

Gostaria de agradecer ao Professor Doutor Paulo Salústio por ter monitorizado e apoiado o desenvolvimento desta monografia.

Também agradeço à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto por me ter recibo e permitido usufruir das excelentes instalações.

Agradeço à minha mãe e à minha irmã que me apoiaram no decorrer do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

E ao Pedro, que nunca duvidou que chegaria o momento da prova final.

Por último, agradeço à entidade à qual não seria possível concretizar o estudo desenvolvido na monografia, a Atral SA, que disponibilizou a matéria-prima gratuitamente.

Abstract

Lubricants are very useful excipients in the manufacture of solid dosage forms. The present monograph discusses the types of lubricants, in particular the glidants and its application in improving the flow of powders. After tests performed in a previous project using monohydrate lactose fractions with different particle sizes, it was found that particles with smaller particle size ($F < 63$) presented lower flow capacity than the other fractions. At $F < 63$ was added colloidal silicon dioxide (AEROSIL®) in different percentages until the amount maximum (%) of lubricant that showed improved flow behavior on the powder analyzed.

Key-words: lubricants, flowability, silicon dioxide, lactose, shear cell

Resumo

Os lubrificantes são excipientes de grande utilidade no fabrico de formas farmacêuticas sólidas. Na presente monografia é abordado os tipos de lubrificantes, em especial os deslizantes e a sua aplicação na melhoria do escoamento de pós. Após ensaios realizados, num projeto anterior usando frações de lactose mono-hidratada de diferentes tamanhos de partícula, verificou-se que partículas com granulometrias menores ($F<63$) apresentaram menor capacidade de escoamento do que as restantes frações. À $F<63$ foi adicionado dióxido de silício coloidal (AEROSIL[®]) em diferentes percentagens, até se determinar a quantidade máxima de lubrificante (%) que melhorou o comportamento de fluxo da fração analisada.

Palavras-chave: deslizantes, escoamento, dióxido de silício, lactose, célula de corte

Índice

1	Introdução.....	11
1.1	Enquadramento do estudo	11
1.2	Importância do estudo	12
1.3	Definição dos objetivos	12
2	Revisão da Literatura.....	13
2.1	Lubrificantes.....	13
2.1.1	Fundamentos da lubrificação.....	13
2.2	Humidade dos Pós	15
2.3	Tamanho das partículas (Classificação Granulométrica)	16
2.3.1	Tamisação.....	16
2.3.2	Microscopia ótica	17
2.3.3	Microscopia eletrónica	17
2.3.4	Difração laser.....	18
2.4	Propriedades de escoamento	18
2.4.1	Ângulo de repouso.....	19
2.4.2	Volume aparente.....	19
2.4.3	Escoamento.....	21
3	Material e Métodos.....	25
3.1	Materiais	25
3.2	Métodos	26
3.2.1	Características Organoléticas	26
3.2.2	Classificação Granulométrica.....	26
3.2.3	Determinação do Volume Aparente	27
3.2.4	Determinação da Humidade	28
3.2.5	Determinação do Ângulo de Repouso	28
3.2.6	Ensaio de Escoamento	29
4	Resultados e discussão	31
4.1	Características organoléticas	31
4.2	Classificação Granulométrica.....	31
4.3	Volume Aparente.....	33
4.4	Humidade	34
4.5	Ângulo de repouso.....	35
4.6	Ensaio de escoamento	35
5	Conclusões.....	38
6	Referências Bibliográficas.....	39

Índice de Tabelas

Tabela I – Escala geral de capacidade de escoamento com base no ângulo de repouso	19
Tabela II- Escala de capacidade de escoamento	20
Tabela III-F<63 com diferentes percentagens de Aerosil	26
Tabela IV – Índice de compressibilidade, Índice de Carr, Razão de Hausner	33
Tabela V – Resultados obtidos do ensaio de humidade das F<63 e do F<63 com diferentes percentagens de deslizante (%)	34

Índice de Figuras

Figura 1 -Escoamento do pó com a adição do deslizante (aerosil) a pós secos.	15
Figura 2 - Escoamento do pó com a adição do deslizante (aerosil) a pós higroscópicos ou hidratados.	15
Figura 3– Diâmetros das partículas sólidas	17
Figura 4- Teste de compressão uniaxial ¹⁵	22
Figura 5 - Densidade aparente (ρ_b) e tensão de cedência não confinada (σ_c) versus tensão de consolidação (σ_1)	23
Figura 6- Limites do índice de escoamento que caracterizam o comportamento de fluxo dos pós e granulados.....	24
Figura 7 – Estrutura molecular da lactose mono-hidratada ($C_{12}H_{22}O_{11}H_2O$).....	25
Figura 8– Estrutura molecular do dióxido de silício coloidal (SiO_2).	25
Figura 9 - Difratômetro laser (Mastersizer 3000 e HydroEV, Malvern	27
Figura 10 –Aparelho de batimentos para determinação dos volumes aparentes	28
Figura 11 - Balança para determinação da humidade.....	28
Figura 12 - Granulate tester Erweka.....	29
Figura 13- Brookfield Powder Flow Function.	29
Figura 14 - Preparação da amostra para os ensaios descritos anteriormente.....	30
Figura 15 – Anel com superfície com concavidades iguais (A) e célula com amostra já posicionada no equipamento (B) para o teste de função de fluxo e para o do tempo de consolidação de função de fluxo. Anel com superfície lisa (C) e célula com amostra já posicionada no equipamento (D) para o teste de fricção das paredes e da densidade a granel.	30
Figura 16- Representação gráfica da distribuição de tamanhos, referente à F<63 e ao aerosil.	31
Figura 17 - Imagens de microscopia eletrônica de F<63, Aerosil e da F<63+0.5%.	32
Figura 18– Representação gráfica do Índice de Compressibilidade (%) e da Razão de Hausner da F<63 sem deslizante e com diferentes percentagens de deslizante.	34
Figura 19 - Representação gráfica do ensaio FF da F<63 e da F<63 com diferentes % de deslizante.	35
Figura 20– Representação gráfica do ff_c em função da tensão de consolidação	36
Figura 21– Representação gráfica do ensaio de Função de Fluxo (FF) e de Tempo de Consolidação (QC) da F<63 e da F<63 com as diferentes % de deslizante.....	37

Lista de Abreviaturas

MO - Microscopia ótica

M – Diâmetro de Martin

F – Diâmetro de Feret

Da - Diâmetro de área projetada

ME - Microscopia eletrônica

DL - Difração Laser

Φ - Ângulo de repouso

h - Altura

D - Diâmetro

Va - Volume Aparente

CC - Capacidade de compactação

IC - Índice de Compressibilidade

RH - Razão de Hausner

Pa - Pascal

QC - Tempo de Consolidação da Função de Fluxo

FF - Função de Fluxo

σ - Sigma

σ_c - Tensão de cedência não confinada

σ_1 -Tensão consolidação

ε_0 - Porosidade

ρ_b - Densidade Aparente

V_0 – Densidade inicial

V_f – Densidade final

D_0 – Densidade inicial

D_f – Densidade final

A – Área

F – Força

ffc – índice de escoamento

1 Introdução

1.1 Enquadramento do estudo

São cada vez maiores as despesas com a saúde da população Portuguesa em consequência do envelhecimento populacional o que revela a importância dos medicamentos.

Os medicamentos são definidos pelo Decreto-lei nº128/2013 como *“toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”* [1]. A forma farmacêutica mais utilizada é sob a forma de comprimidos.

Os comprimidos são produzidos através de uma série de etapas onde ocorre a manipulação de pós, envolvendo excipientes e substância(s) ativa(s), para a obtenção da mistura final a qual é submetida a uma compressão, originando a forma farmacêutica em causa.

Os excipientes, dependendo da sua função são classificados, entre outros, como: **Diluentes**, função de perfazer a quantidade necessária de um comprimido quando a dosagem do fármaco é insuficiente para produzir essa quantidade; **Aglutinantes** ou **agregantes**, para formar grânulos que podem ser produto final ou produto intermédio; **Desagregantes**, para facilitar a rutura ou desagregação do comprimido quando este entra em contato com a água; **Lubrificantes**, para facilitar o escoamento da mistura de pós ou para evitar a aderência durante a compressão.

Um lubrificante ideal deverá, em pequenas quantidades, reduzir a fricção entre as partículas, ser inerte, ser solúvel em água e não apresentar cor nem odor. Os lubrificantes podem classificar-se em: propriamente ditos, usados durante a ejeção dos comprimidos para reduzir a sua fricção com as paredes da matriz; antiaderentes, usados para a redução da adesão dos grânulos ou partículas de pós às faces dos punções ou à parede da matriz; deslizantes, usados para a promoção do escoamento por redução da fricção entre os grânulos ou partículas dos pós.

1.2 Importância do estudo

Os lubrificantes são excipientes de grande utilidade no fabrico de comprimidos, mas a sua utilização acarreta algumas preocupações. Por exemplo, deve-se ter em conta o tipo de lubrificante usado, a quantidade necessária por cada formulação e o modo de incorporação utilizado [2]. O sucesso de muitas fases de produção assenta no escoamento de pós. Pós com mau escoamento originam, por norma, comprimidos não uniformes quer na massa quer na dose [2].

1.3 Definição dos objetivos

Esta monografia teve como objetivo principal a revisão da literatura sobre o uso de lubrificantes, do tipo deslizante, na melhoria do escoamento dos pós para uso farmacêutico.

Além disso, esta monografia foi complementada com os resultados obtidos num trabalho prático, realizado em paralelo pela proponente, que envolveu a lactose mono-hidratada como excipiente e o dióxido de silício coloidal como lubrificante. Com este trabalho de campo foi possível obter a concentração máxima (%) de lubrificante que melhora as propriedades de escoamento da matéria-prima em estudo.

2 Revisão da Literatura

2.1 Lubrificantes

No que diz respeito a operações farmacêuticas como a mistura, compactação por rolos, produção de comprimidos e enchimento de cápsulas, a lubrificação é essencial para reduzir a fricção entre as partículas e entre as partículas e as superfícies do equipamento onde se realiza a respetiva operação. A adição de lubrificante à formulação do comprimido e/ou cápsula é feita em pequenas quantidades (0,25-5%) até à melhoria das propriedades de escoamento do pó em causa.

2.1.1 Fundamentos da lubrificação

a) Fricção

Os lubrificantes reduzem ou eliminam o atrito pela criação de uma interfase entre as partículas e pelo preenchimento das superfícies irregulares das mesmas.

b) Fricção e adesão

Existe uma relação intrínseca entre o atrito e a adesão, que por definição a energia de adesão é a energia necessária para quebrar duas superfícies diferentes.

De forma a reduzir as forças de atrito (específico para a força de adesão), os lubrificantes são incorporados nas formulações para reduzir o contato entre as partículas de pó e as superfícies do equipamento.

Mecanismos de redução de atrito

Na indústria farmacêutica, a lubrificação dos pós é feita pelo mecanismo de delimitação que consiste na formação pelo lubrificante de uma camada entre as superfícies, com preenchimento das irregularidades, reduzindo assim a fricção.

Nesta categoria de lubrificantes existem seis tipos: 1) ácidos gordos de sais metálicos, 2) ácidos gordos, hidrocarbonetos e ácidos álcoois; 3) ácidos gordos ésteres; 4) sulfatos alquila 5) polímeros; 6) materiais inorgânicos.

O estearato de magnésio é um sal metálico e é um dos lubrificantes mais comuns utilizados na produção de comprimidos. Este tipo de lubrificante é adicionado às formulações em concentrações entre 0,25 a 1,0% [3].

Em relação aos ácidos gordos, o ácido esteárico é o mais utilizado, sendo mais eficaz do que os hidrocarbonetos, podendo ser adicionado às misturas com concentrações até 2,5% [3].

Os lubrificantes inorgânicos, como o talco ou o silicato de magnésio, são úteis quando existem incompatibilidades entre os outros lubrificantes e a substância ativa [3].

Teoria e Mecanismo de ação dos lubrificantes

Atualmente, a teoria de Bowden e Tabor da fricção e a teoria da Força de Corte é o mecanismo de lubrificante aceite no que diz respeito a produção de comprimidos [4].

Modelos teóricos para o escoamento de pós

Sendo o escoamento de um pó uma característica favorável para a produção de formas farmacêuticas sólidas, conforme já foi referido, é importante compreender as razões que podem impedir o escoamento. Muitos modelos usam as forças gravitacionais como promotoras do escoamento das partículas. Em oposição a estas forças existem as forças atrativas interpartículas e entre as partículas e as paredes do equipamento. Estas forças atrativas resultam de interações van der Waals, forças eletrostáticas em pós secos ou pontes líquidas entre partículas se o pó for higroscópico ou estiver humedecido. Para pós secos, em que a distância interpartículas é pequena, as forças van der Waals são dominantes, nos pós higroscópicos ou humedecidos, os líquidos podem concentrar-se nos interstícios ou nos poros das partículas levando à formação de pontes líquidas que possuem elevada força atrativa.

O dióxido de silício coloidal como deslizante pode diminuir as forças van der Waals, como também, eliminar as pontes líquidas entre as partículas de pó. Quando o deslizante é adicionado ao pó, as suas partículas adsorvem à superfície do mesmo. A distância entre as partículas do pó aumenta, o que leva à diminuição das forças van der Waals, melhorando assim o escoamento (Figura 1). No caso de pós higroscópicos ou humedecidos o deslizante absorve o líquido entre as partículas, melhorando o escoamento (Figura 2) [2].

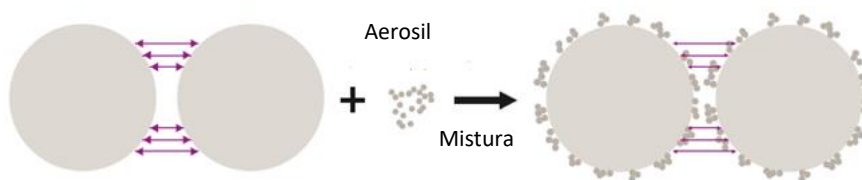


Figura 1 -Escoamento do pó com a adição do deslizante (Aerosil) a pós secos.

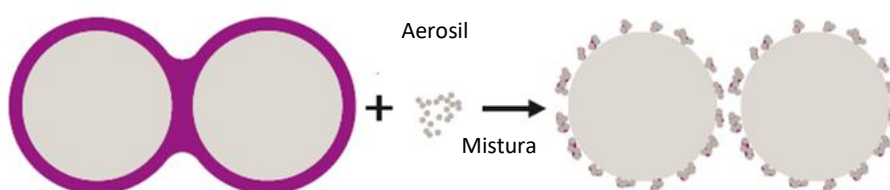


Figura 2 - Escoamento do pó com a adição do deslizante (Aerosil) a pós higroscópicos ou hidratados.

Existem muitos fatores que influenciam o escoamento de pós, tais como: tamanho e distribuição de tamanho das partículas, densidade, textura, carga e morfologia da superfície [3].

2.2 Humidade dos Pós

A humidade é um fator que pode influenciar as propriedades de escoamento, a estabilidade físico-química e a contaminação microbiológica. Em pequenas quantidades pode produzir um efeito plástico, melhorando o escoamento, mas em grandes quantidades leva ao aumento de ligações por pontes líquidas originando agregados mais coesos que diminuem esta propriedade [5]. O parâmetro da humidade pode ser medido pelo método gravimétrico.

2.3 Tamanho das partículas (Classificação Granulométrica)

O tamanho das partículas é um critério relevante na definição e no manuseamento dos pós e pode ser determinado por tamises, microscopia ótica, microscopia eletrônica ou difração laser.

2.3.1 Tamisação

A tamisação é feita a partir de um instrumento denominado tamis e permite calibrar as partículas que resultam das operações de pulverização dos materiais sólidos. (FP 9.0). É uma técnica que envolve a agitação mecânica de uma amostra através de uma série de tamises ordenados por ordem decrescente do tamanho de abertura da malha ou *mesh*, quantificando-se o peso da fração da amostra retida em cada tamis [2]. A tenuidade de um pó pode exprimir-se em relação aos tamises que cumprem as especificações dos tamises não analíticos (FP 9.0 – Cap.2 - 2.1.4) [6].

Quando a tenuidade dos pós é determinada por tamisação, ela é definida em função do ou dos números, do ou dos tamises utilizado(s), recorrendo à classificação seguinte ou, se esta classificação não puder ser aplicada, exprimindo a tenuidade em percentagem (*m/m*) de pó que passa através do(s) respetivos tamis(es).

Segundo a definição FP 9.0 [6] os pós classificam-se em:

-Pó grosso - pó em que, no mínimo, 95 por cento da massa do pó passa através de um tamis número 1400 e em que não mais de 40 por cento em massa passa através de um tamis número 355;

-Pó medianamente fino - pó em que, no mínimo, 95 por cento da massa do pó passa através de um tamis número 355 e em que não mais de 40 por cento da massa passa através de um tamis número 180;

-Pó fino - pó em que, no mínimo, 95 por cento da massa do pó passa através de um tamis número 180 e em que não mais de 40 por cento da massa passa através de um tamis número 125;

-Pó muito fino - pó em que, no mínimo, 95 por cento da massa do pó passa através de um tamis número 125 e em que não mais de 40 por cento da massa passa através de um tamis número 90.

Quando o pó é caracterizado por um número de tamis, o tamis com esse número deixa passar, no mínimo, 97 por cento do pó, salvo indicação em contrário (FP 9.0 – Cap.2 - 2.9.12) [6].

Os tamises podem ser classificados em número de tamis europeu, como é o caso da FP 9.0 [6], e em número de tamis USP (*mesh* - número de malhas por polegada linear), como é o caso da Farmacopeia Americana [7].

2.3.2 Microscopia ótica

Este método é o mais direto para a determinação da dispersão dos tamanhos das partículas [8]. Os diâmetros das partículas podem ser determinados através de uma escala micrométrica e ser definidos como diâmetro de Martin (M), diâmetro de Feret (F) e diâmetro da área projetada (d_a), conforme apresentado na Figura 3 [9]. O diâmetro de Martin (M) representa o diâmetro longitudinal da linha que divide a imagem da partícula em duas partes iguais, enquanto o diâmetro de Feret (F) representa a distância entre as duas tangentes traçadas nas extremidades da partícula e que são paralelas a uma direção previamente fixada. De acordo com a direção das tangentes, bem como a linha longitudinal escolhida, existem vários diâmetros M e F. O diâmetro da área projetada (d_a) corresponde ao diâmetro de um círculo cuja área é igual à área da partícula [9,10].

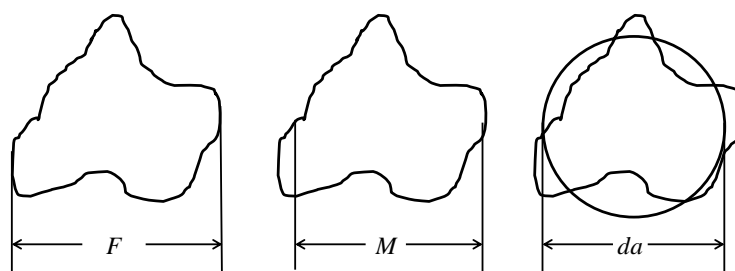


Figura 3 – Diâmetros das partículas sólidas.

2.3.3 Microscopia eletrônica

A microscopia eletrônica (ME) usa uma fonte de elétrons de alta energia para gerar uma variedade de sinais na superfície das partículas sólidas analisadas. Os sinais que derivam das interações eletrônicas revelam informações sobre a amostra em análise, incluindo textura, estrutura cristalina, composição química e orientação dos materiais

que a compõem. Na maioria das aplicações, os dados reportam-se a uma área selecionada da superfície da amostra e a partir deles é gerada uma imagem bidimensional que exhibe as variações espaciais dessas propriedades. [11].

2.3.4 Difração laser

Este método baseia-se na variação da intensidade de luz que se dispersa, à medida que um raio laser (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) passa através de uma amostra de partículas dispersas. Partículas grandes dispersam os feixes de luz em ângulos pequenos, enquanto as partículas pequenas dispersam os feixes de luz em ângulos maiores. Os dados de intensidade de dispersão dos feixes (ângulos) são analisados e utilizados para calcular o tamanho das partículas responsáveis pela criação do padrão de dispersão. O tamanho da partícula vem definido em volume equivalente ao diâmetro da respetiva esfera [12].

2.4 Propriedades de escoamento

Os pós são preparações heterogêneas, pois são compostos por partículas individuais de tamanhos e formas variadas com interstícios cheios de ar distribuídos aleatoriamente. Por esta razão é fundamental caracterizar completamente as principais propriedades destes sistemas complexos.

À superfície de qualquer partícula sólida os átomos ou iões estão expostos a diferentes forças de ligação intramolecular e intermolecular. Devido a estas ligações à superfície dos sólidos, as partículas que se aproximam suficientemente são atraídas, tendendo a ligar-se entre si. A esta atração entre partículas chama-se coesão. Estas atrações realçam uma propriedade intrínseca dos pós a granel – resistência ao movimento individual das partículas quando submetidas a forças externas. Tal fenómeno influencia várias operações, tais como o escoamento do material nas tremonhas ou nos alimentadores de máquinas, o seu movimento nos misturadores e a sua compressão para produzir granulados ou comprimidos [8].

Existem vários métodos para caracterizar o escoamento de partículas sólidas, os quais são descritos a seguir.

2.4.1 Ângulo de repouso

É uma técnica simples que permite a medição da resistência ao movimento das partículas através da determinação do ângulo de repouso (ϕ) de um determinado pó. Pode ser calculado através da seguinte equação:

$$\text{tg } \phi = \frac{2h}{D}$$

Equação 1

onde h é a altura do cone formado e D o diâmetro desse cone.

Este teste permite-nos estabelecer uma previsão sobre os efeitos de coesão interna e de fricção entre as partículas de um pó submetidas a uma pressão externa reduzida, tal como ocorre numa mistura de pós dentro de uma matriz de compressão ou durante as operações de enchimento de cápsulas.

Os ângulos de repouso são sensíveis a variações do tamanho das partículas, à distribuição de tamanho das mesmas e ao teor de humidade do próprio pó. O valor do ângulo de repouso (Tabela I) indica se os pós escoam livremente para uma superfície plana através de um orifício [9].

Tabela I - Escala geral da capacidade de escoamento com base no ângulo de repouso.

Capacidade de escoamento	Ângulo de Repouso (°)
Excelente	25-30
Boa	31-35
Aceitável (não necessita de ajuda)	36-40
Fraca (risco de bloqueio)	41-45
Má (ajuda necessária por agitação ou vibração)	46-55
Muito má	56-65
Péssima	>65

2.4.2 Volume aparente

O volume aparente (V_a) de um pó corresponde à soma do volume das partículas sólidas com o volume de ar que existe entre elas. Este volume de ar depende da forma e

dimensão das partículas e é ele que faz variar o volume aparente, uma vez que o volume das partículas sólidas é constante [9]. A variação do volume aparente permite avaliar algumas propriedades dos pós, tais como a sua capacidade de compactação (CC), a sua superfície específica, a sua coesão, a sua humidade e a sua capacidade de escoamento. Para se avaliar as características de compressibilidade de um pó, utiliza-se o Índice de Compressibilidade (IC) e a Razão de Hausner (RH) [13,14]. O IC permite relacionar em percentagem a variação do volume antes e após os ensaios de compactação. A RH permite obter a razão entre os volumes inicial e final de um determinado pó. A CC permite avaliar a quantidade de ar existente entre as partículas e a porosidade (ϵ_0) interpartícula e define a existência de espaço vazio entre as partículas. Se este espaço vazio se encontra dentro da própria partícula a porosidade é denominada intrapartícula.

Na Tabela II é apresentada a escala da capacidade de escoamento para materiais sólidos [15,16]. Esta propriedade é tanto melhor quanto menor for o IC e quanto menor for a RH.

Tabela II – Escala de capacidade de escoamento.

Índice de Compressibilidade (%)	Capacidade de escoamento	Razão de Hausner
1-10	Excelente	1,00-1,11
11-15	Boa	1,12-1,18
16-20	Aceitável	1,19-1,25
21-25	Fraca	1,26-1,34
26-31	Má	1,35-1,45
32-37	Muito má	1,46-1,59
>38	Péssima	>1,60

Para o cálculo do IC, do Índice de Carr (ICarr), da RH, da porosidade inicial (ϵ_0) e da capacidade de compactação (CC) são utilizadas as seguintes equações:

$$\text{Índice de compressibilidade (\%)} = \frac{V_0 - V_f}{V_0} \times 100 \quad \text{Equação 2}$$

onde V_0 é o volume inicial (antes dos batimentos) e V_f é o volume final (após os batimentos);

$$\text{Razão de Hausner (RH)} = \frac{D_f}{D_0} \quad \text{Equação 3}$$

onde D_0 é a densidade inicial e D_f é a densidade final;

$$\text{Índice de Carr (\%)} = \frac{D_f - D_0}{D_f} \times 100 \quad \text{Equação 4}$$

onde D_0 é a densidade inicial e D_f é a densidade final;

$$\text{Capacidade de Compactação (CC)} = V_{10} - V_{500} \quad \text{Equação 5}$$

onde V_{10} é o volume aparente após 10 batimentos e V_{500} é o volume aparente após 500 batimentos;

$$\text{Porosidade}(\varepsilon_0) = \frac{V_0 - V_f}{V_0} \quad \text{Equação 6}$$

onde V_0 é o volume aparente inicial e V_f é o volume aparente final.

2.4.3 Escoamento

As propriedades de escoamento dos pós a granel são um requisito fundamental para o processo de fabrico na Indústria Farmacêutica e dependem de muitos parâmetros. Além dos já citados anteriormente estas propriedades também da humidade e da temperatura.

É essencial que seja feita uma avaliação precisa destas propriedades antes do desenvolvimento de uma nova formulação, de modo a evitar problemas que possam surgir durante o processamento da mesma.

Dado o facto de o escoamento dos pós depender de muitas características do próprio pó e também do equipamento utilizado no seu manuseamento a sua quantificação não deverá ser feita por um único teste [17].

Os pós podem ser classificados como possuindo um escoamento livre ou serem coesivos. Conforme já citado, esta propriedade é afetada por alterações do tamanho das partículas, densidade, forma, carga eletrostática e humidade, o que poderá levar a uma mudança do seu comportamento durante o processamento, obrigando a uma mudança de estratégia do mesmo [8].

Um pó com bom escoamento significa que é um material a granel que flui facilmente, ou seja, não consolida e escoar de um silo ou de um funil, devido à força da gravidade, isto é, sem auxílio de nenhum dispositivo que promova o fluxo. Caso contrário, quando um material escoar mal, significa que está a sofrer obstrução no escoamento ou a consolidar e isto pode ocorrer durante o armazenamento ou transporte.

Escoar é a capacidade que os sólidos divididos (por ex: pós e grânulos) têm para fluírem verticalmente sob condições definidas [17]. Para avaliar o escoamento, a magnitude da carga é uma medida desta propriedade, conforme observado no teste de tensão uniaxial em que se aplica uma força F uniformemente distribuída sobre uma área A , de acordo com a equação:

$$\sigma = \frac{F}{A} \quad \text{Equação 7}$$

em que a tensão mecânica uniaxial é representada pela letra σ (sigma) expressa em unidades pascal (Pa) = (N/m²). Neste ensaio é exercida uma tensão de consolidação (σ_1), de direção vertical, que provoca a compressão e consequente consolidação do pó. A compressão e consolidação são tanto maiores quanto maior for a variação de volume de pó, antes e após o teste [17].

Terminado o teste, o pó deixa de estar sob a tensão de consolidação (σ_1) e se, logo após a supressão desta força, for aplicado uma nova tensão de uma determinada intensidade, a amostra origina uma fratura correspondente à tensão de cedência não confinada (σ_c) (Figura 4).

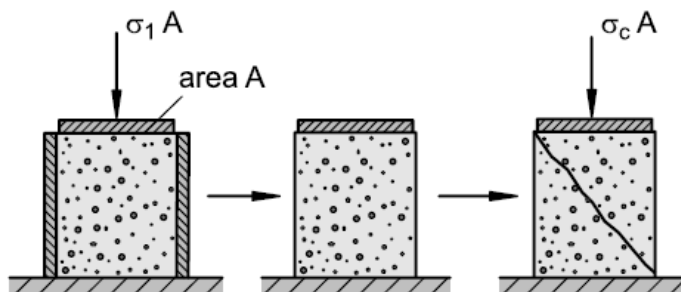


Figura 4- Teste de compressão uniaxial [15].

Nos sólidos a granel chama-se “escoamento incipiente” à fratura, pois é nela que a amostra sólida consolidada começa a escoar. É nesta região que o sólido a granel sob a ação de uma tensão (σ_1) dilata, uma vez que a distância entre as partículas individuais aumenta. Logo, o escoamento incipiente representa uma deformação plástica com diminuição da densidade aparente. Quando um elemento sólido a granel escoar, o volume pode aumentar, diminuir ou permanecer constante, de modo que a densidade aparente também possa aumentar, diminuir ou permanecer inalterada. Uma vez que o sólido a granel fratura apenas a uma tensão vertical elevada, que é igual à sua resistência à compressão, deve existir um limite de cedência específico para o material em causa.

Só quando este limite de cedência é alcançado é que o sólido a granel começa a escoar. No entanto, o limite de cedência de um sólido a granel depende também do seu histórico de tensão, isto é, consolidação anterior. Quanto maior for a tensão de consolidação (σ_1) maiores são a densidade aparente (ρ_b) e a tensão de cedência não confinada (σ_c) (Figura 5) [17].

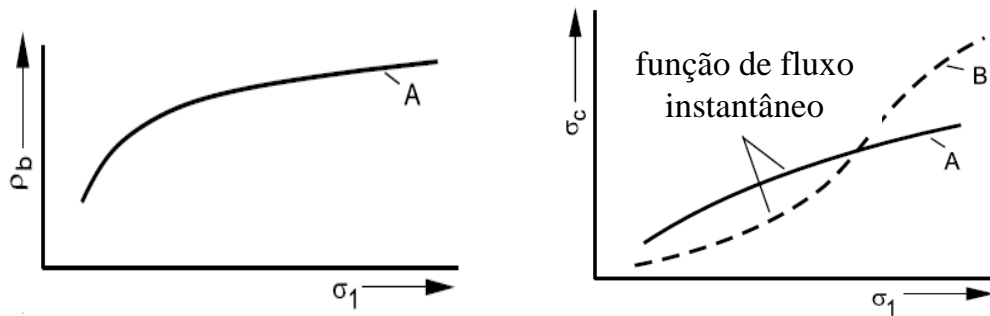


Figura 5 - Densidade aparente (ρ_b) e tensão de cedência não confinada (σ_c) versus tensão de consolidação (σ_1).

O índice de escoamento (ffc) é determinado a partir da razão σ_1 versus σ_c através da seguinte equação:

$$ffc = \frac{\sigma_1}{\sigma_c} \quad \text{Equação 8}$$

onde σ_1 é a tensão de consolidação e σ_c a tensão de cedência não confinada. Normalmente esta razão é utilizada para caraterizar o escoamento em termos numéricos. Similarmente, à classificação usada por Jenike, pode definir-se o comportamento do escoamento do seguinte modo [17]:

- $ffc < 1$ não escoar;
- $1 < ffc < 2$ muito coesivo;
- $2 < ffc < 4$ coesivo;
- $4 < ffc < 10$ fácil escoamento;
- $10 < ffc$ escoamento livre.

Através da Figura 6 podemos verificar as linhas orientadoras destas regiões que definem numericamente o índice de escoamento.

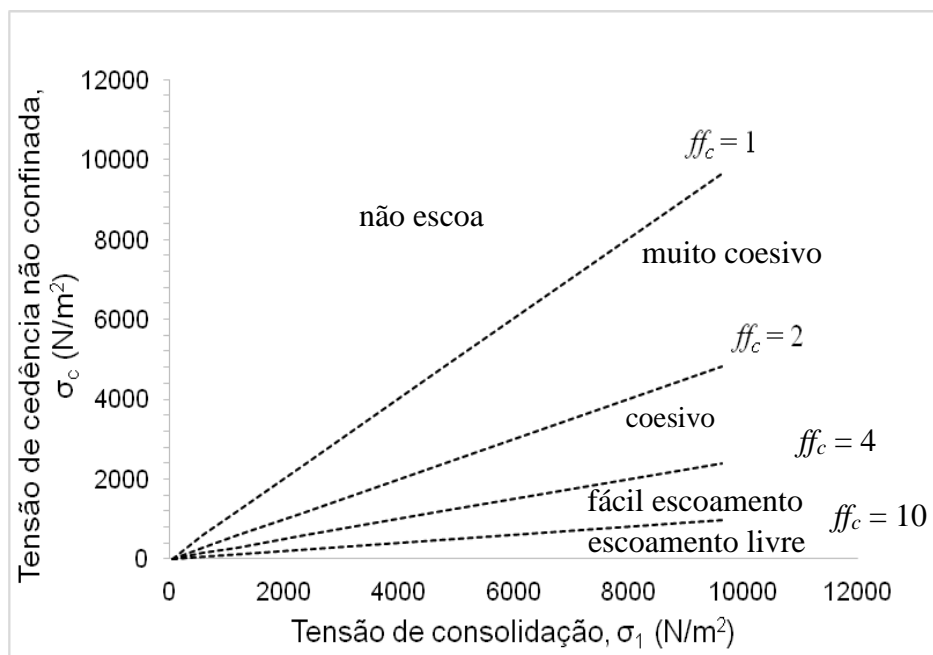


Figura 6- Limites do índice de escoamento que caracterizam o comportamento de fluxo dos pós e granulados.

O trabalho descrito a seguir foi realizado com base nos seguintes objetivos: caracterização farmacotécnica da lactose através da caracterização da sua morfologia, da sua distribuição granulométrica, do seu ângulo de repouso, da sua densidade aparente areada e batida, da sua humidade e do seu escoamento. Foi também estudada a adição de um lubrificante para a melhorar a propriedade de escoamento.

3 Material e Métodos

3.1 Materiais

➤ Lactose Mono-hidratada Pharma 200/25 oferecida pela Atral, SA (lote: 1570F; validade: 30/04/2020; Alpavit, Alemanha)

A lactose (Figura 7) é um açúcar formado por dois monossacarídeos (glicose e a galactose) que estabelecem ligações glicosídicas entre si. Apresenta funções de diluente, aglutinante ou desagregante consoante a sua percentagem na formulação. Apresenta incompatibilidades com aminoácidos e substâncias ativas como a aminofilina e a anfetamina [18].

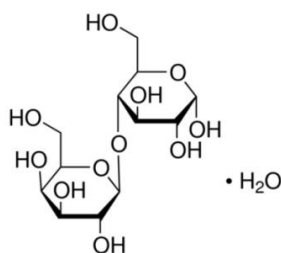


Figura 7 – Estrutura molecular da lactose mono-hidratada ($C_{12}H_{22}O_{11}H_2O$).

O lubrificante selecionado foi o dióxido de silício coloidal (Aerosil 200).

➤ Aerosil 200 (Dióxido de Silício Coloidal) produzida pela Acofarma (Lote 170351N1) (Figura 8).

É um pó claro, solto, branco-azulado, inodoro, insípido, amorfo com um tamanho de partículas de 15 nm [19]. Além doutras funções, é utilizado como deslizante, adsorvente, agente anti-caking e desagregante. A sua utilização pode variar entre 0,1 e 1,0%.

É praticamente insolúvel em água e em ácidos minerais, exceto no ácido fluorídrico. Dissolve-se em soluções quentes de hidróxidos alcalinos. Apresenta incompatibilidades com o dietilestilbestrol e provoca irritação no trato respiratório quando ocorre inalação [20].



Figura 8– Estrutura molecular do dióxido de silício coloidal (SiO_2).

3.2 Métodos

3.2.1 Preparação das misturas com deslizante

O Aerosil foi adicionado à F<63 de acordo com a tabela III e misturado num misturador Turbula (Tipo T2C, Suíça), durante 5 min. As misturas resultantes foram submetidas aos ensaios descritos a seguir.

Todos os resultados respeitantes à F<63, sem lubrificante, foram obtidos num trabalho anterior no âmbito da disciplina de Projeto II, ano letivo 2017/18.

Tabela III – F<63 com diferentes percentagens de Aerosil.

F<63	Pó a granel
F<63+ lub 0,25 %	Partículas com tamanho inferior a $63\mu\text{m}$ + 0,25% de Aerosil
F<63 + lub 0,50%	Partículas com tamanho inferior a $63\mu\text{m}$ + 0,5% de Aerosil
F<63 + lub 0,75%	Partículas com tamanho inferior a $63\mu\text{m}$ + 0,75% de Aerosil
F<63 + lub 1%	Partículas com tamanho inferior a $63\mu\text{m}$ + 1% de Aerosil

3.2.2 Características Organoléticas

Realizou-se uma análise macroscópica das diferentes amostras F<63 mais deslizante. O Aerosil também foi caracterizado neste domínio.

3.2.3 Classificação Granulométrica

➤ Difração Laser

Neste ensaio utilizou-se o difratómetro laser (Mastersizer 3000 e HydroEV, Malvern, Reino Unido, Figura 9) nas seguintes condições: A) Lactose - Índice de refração de 2,2, índice de absorção de 0,01 e índice do dispersante (água) de 1,33 determinado no estudo anterior; B) Aerosil - Índice de refração 1,5, índice de absorção 0,1 e índice do dispersante (água) de 1,33.

O Aerosil foi adicionado, continuamente, a um gobelé contendo água ($n = 3$) até atingir um intervalo de obscuração que variou de 5 a 10%. Foram realizadas 5 leituras em relação a cada amostra. O resultado obtido é traduzido através de um gráfico densidade em volume (%) em função do tamanho das partículas e com 3 valores de

percentil da distribuição em volume. Estes percentis foram Dv10 (percentil 10), Dv50 (percentil 50) e Dv90 (percentil 90).



Figura 9 - Difrátmetro laser (Mastersizer 3000 e HydroEV, Malvern).

➤ Microscopia Eletrônica

Este ensaio foi realizado em amostras de Aerosil e F<63 com Aerosil, nas ampliações menor (200x), intermédia (500 e 1000x) e maior (1500x), utilizando o microscópio eletrônico (JEOL-JSM-S200LV Scanning Microscope; metalizador, JOEL-JFC-1200 Fine Coater, Japão).

3.2.4 Determinação do Volume Aparente

O ensaio do volume aparente destinou-se a determinar os volumes aparentes antes e depois de compactação, a capacidade de compactação, bem como as massas volúmicas aparentes das várias misturas de F<63 com Aerosil (Tabela III). Neste ensaio foi utilizado um aparelho de compactação (Elecrolab “*Tap density Tester*”) e uma proveta de 250 cm³ graduada de 2 em 2 cm³, cuja massa é de 220 ± 40 g (ou seja, massas compreendidas entre 180 g e 260 g). A tomada de ensaio foi a massa equivalente a 150 cm³ e o respetivo ensaio (n = 3) foi realizado de acordo com o método descrito na FP 9.0 (2.9.15) [ref] (Figura 10).

Com os resultados obtidos calcularam-se a CC, o IC, o ICarr e a RH, de acordo com as equações apresentadas anteriormente (2.4.2).



Figura 10 –Aparelho de batimentos para determinação dos volumes aparentes.

3.2.5 Determinação da Humidade

O ensaio da humidade ($n = 3$) foi efetuado numa balança para determinação da humidade, com infravermelho, (Gravimetria AD4713, Japão, Figura 11) em que cada amostra da Tabela III ($m = 1,5-1,7$ g) foi sujeita a ciclos de temperatura até $80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

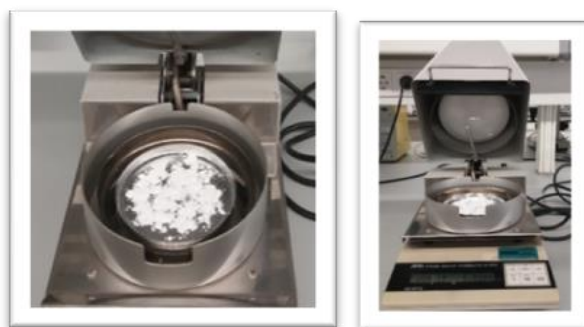


Figura 11 - Balança para determinação da humidade.

3.2.6 Determinação do Ângulo de Repouso

O ensaio do ângulo de repouso ($n = 3$) foi determinado num “Granulate tester” (Erweka Gt, Alemanha) representado na Figura 12, usando um funil com um orifício de 25 mm para a análise de cada mistura ($m \approx 100$ g) apresentada na Tabela III.



Figura 12 - Granulate tester Erweka.

3.2.7 Ensaios de Escoamento

Powder Flow Tester (PFT, Brookfield, Inglaterra) é um aparelho que permite caracterizar as propriedades de escoamento dos pós e os seus respectivos comportamentos de fluxo (Figura 13). Apresenta uma variedade de opções de teste que incluem a função de fluxo (FF), o tempo de consolidação de função de fluxo (QC), a fricção de parede (WF) e a densidade a granel (BD).



Figura 13- Brookfield Powder FlowTester.

A amostra ($n = 3$) correspondente a cada mistura (Tabela III) foi tarada na célula de ensaio e depois foi nivelada com um dispositivo apropriado (lâmina de nivelamento) (Figura 14). A tensão exercida sobre a amostra foi feita através de uma peça em forma de anel, cuja superfície inferior está dividida em cavidades iguais, para os ensaios da função de fluxo e do tempo de consolidação de função de fluxo (Figura 15A e B) ou lisa, para os ensaios de fricção das paredes e da densidade a granel (Figura 15C e D).



Figura 14 - Preparação da amostra para os ensaios descritos anteriormente.

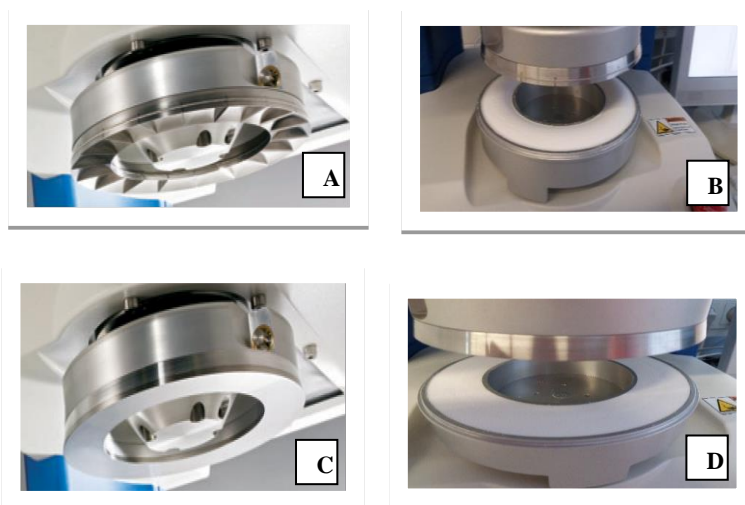


Figura 15 – Anel com superfície com concavidades iguais (A) e célula com amostra já posicionada no equipamento (B) para o teste de função de fluxo e para o do tempo de consolidação de função de fluxo.

Anel com superfície lisa (C) e célula com amostra já posicionada no equipamento (D) para o teste de fricção das paredes e da densidade a granel.

4 Resultados e discussão

Os resultados do F<63 apresentados a seguir foram obtidos durante a realização do trabalho prático desenvolvido para a disciplina de Projeto II conforme já citado.

4.1 Características organoléticas

A F<63 é um pó cristalino, branco ou quase branco, inodoro e as misturas com aerosil pó branco ou quase branco e inodoro. O Aerosil é um pó branco, muito fino.

4.2 Classificação Granulométrica

➤ Difração Laser

A partir da Figura 16 é possível observar a variação do tamanho em densidade de volume das duas frações. Verificou-se que a percentagem de densidade de volume menor encontra-se na F<63. O Dv50 da F<63 é de 29 μm .

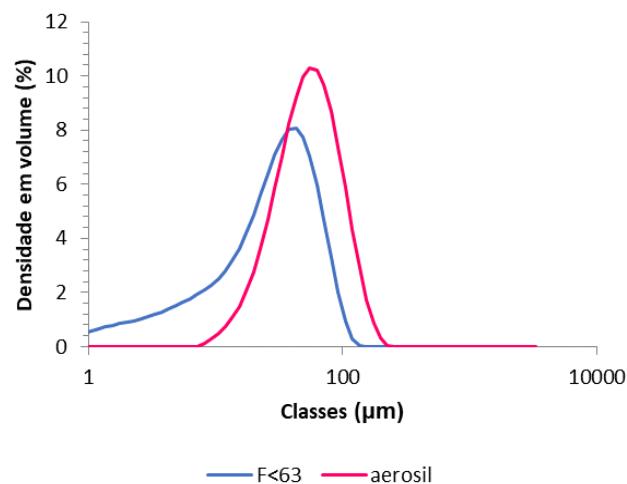


Figura 16 - Representação gráfica da distribuição de tamanhos, referente à F<63 e ao Aerosil.

➤ Microscopia eletrônica

Neste ensaio, pudemos verificar que o F<63 é caracterizado por apresentar uma distribuição granulométrica de partículas com tamanho inferior a $63\mu\text{m}$. A morfologia das partículas é irregular, existindo maioritariamente partículas em forma de placa, colunar, prismáticas (Figura 17). Aparentemente, não apresenta partículas porosas.

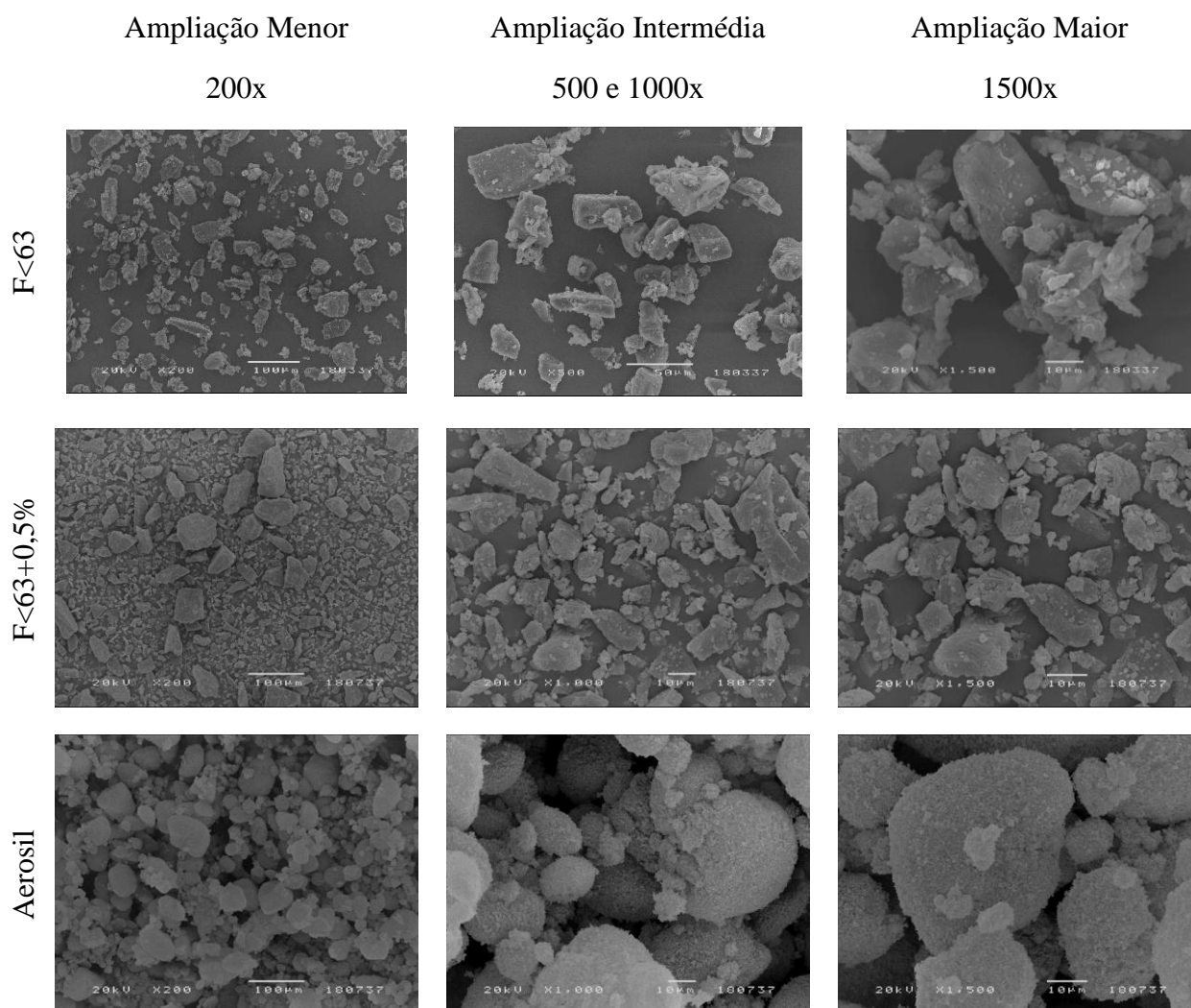


Figura 17 - Imagens de microscopia eletrônica de F<63, Aerosil e da F<63+0.5%.

4.3 Volume Aparente

Com base na Tabela II (2.4.2) é possível avaliar a capacidade de escoamento F<63 e das misturas F<63 com deslizante. A F<63 ($35,56 \pm 1,02\%$) indica um escoamento muito mau. Quanto menor o IC e o RH melhor a capacidade de escoamento. Podemos afirmar que o escoamento piora à medida que o tamanho das partículas diminui, devido ao aumento da área de superfície específica das mesmas que origina mais fricção e atrito e um maior número de forças atrativas entre elas. Estes fatores aumentam a coesão do sólido, logo diminuem o seu escoamento.

Em relação aos resultados obtidos neste ensaio para as misturas apresentadas na Tabela III, obtiveram-se os seguintes resultados (Tabela IV):

Tabela IV –Índice de Compressibilidade, Índice de Carr, Razão de Hausner.

Frações	IC (%)	ICarr	RH
F<63	35,56	35,56	1,55
F<63 + 0,25%	36,22	36,22	1,57
F<63 + 0,50%	31,33	31,33	1,46
F<63 + 0,75%	29,56	29,56	1,42
F<63 + 1%	30,00	30,00	1,43

É possível visualizar através da Tabela IV que nos ensaios convencionais correspondentes à F<63+0,25% obteve-se valores de IC ($36,22 \pm 0,77\%$) e RH ($1,57 \pm 0,02$) ligeiramente superiores em comparação ao F<63 sem Aerosil. Este resultado apresenta valores não esperados, talvez devido a um procedimento técnico irregular ou uma mistura heterogénea devido à pouca quantidade de deslizante. As outras misturas com diferentes percentagens de deslizante mostraram valores inferiores para o IC, ICarr e RH, mas não foram suficientes para serem considerados como escoamento aceitável (Figura 18).

Segundo a Figura 18, à medida que é adicionado deslizante à F<63, o escoamento do pó melhora. Nota-se uma diferença de valores nos ensaios convencionais (ICarr e RH) em relação aos ensaios não convencionais (BD e WF). Por exemplo, para a F<63 sem deslizante, o ICarr é igual a 35,56, enquanto que para o BD e WF é igual a 32,86 e 33,88, respectivamente. Os ensaios não convencionais mostraram um comportamento do pó a iniciar na zona “muito má”, a qual se alterou para zona “fraca” depois da adição de 0,75% e 1% (F<63+0,75%: BD=21,09; WF=22,5 e F<63+1%: BD=20,6; WF=20,99).

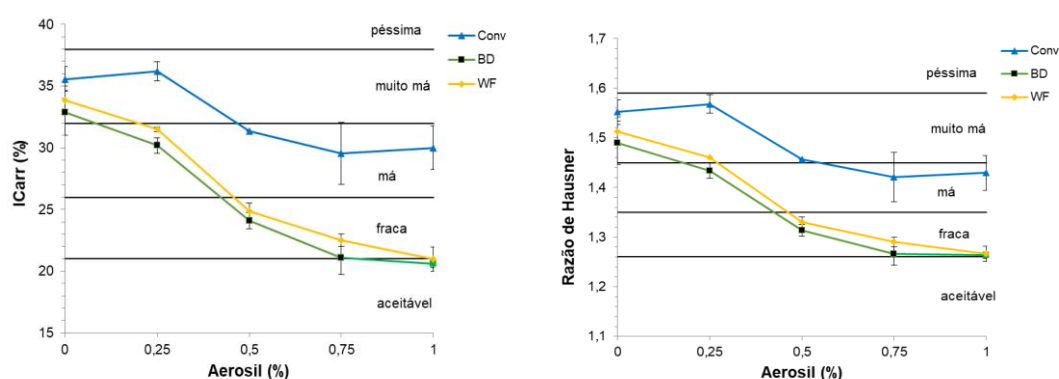


Figura 18– Representação gráfica do Índice de Carr (%) e da Razão de Hausner da F<63 sem deslizante e com diferentes percentagens de deslizante.

4.4 Humidade

A humidade foi inferior a 5% e, por isso, não foi considerada para a interpretação dos resultados deste estudo, porque segundo determinados autores não tem influência relevante (Tabela V).

Tabela V– Resultados obtidos do ensaio de humidade das F<63 e do F<63 com diferentes percentagens de deslizante (%).

	F<63	F<63+0,25%	F<63+0,5%	F<63+0,75	F<63+1%
média	0,2	0,31	0,30	0,35	0,31
dp	0,1	0,15	0,09	0,18	0,13

4.5 Ângulo de repouso

A F<63 e a F<63+0,25% não escoaram. À medida que a percentagem de deslizante foi aumentada, verificou-se uma melhoria de escoamento, obtendo-se para o F<63+1% um ângulo de repouso de $45,8 \pm 2,12^\circ$. A capacidade de escoamento foi má, sendo necessário uma ajuda por agitação ou vibração.

4.6 Ensaio de escoamento

Os resultados obtidos do F<63 e das misturas do F<63 com deslizante (Tabela III) são apresentados na Figura 19 que demonstra melhorias significativas no comportamento do fluxo à medida que a percentagem de lubrificante é aumentada.

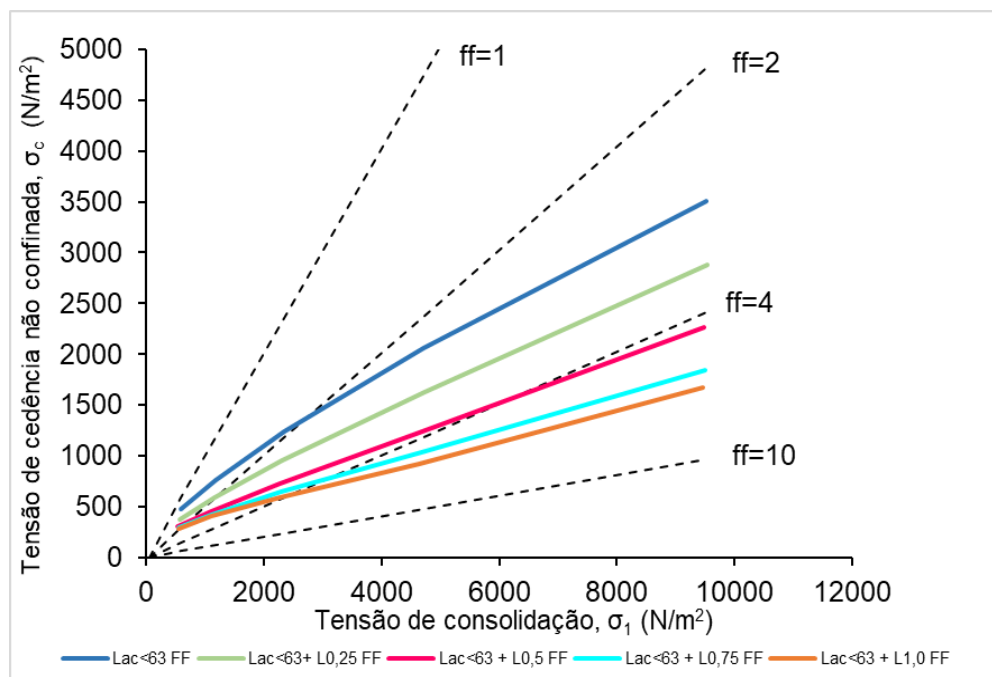


Figura 19 - Representação gráfica do ensaio FF da F<63 e da F<63 com diferentes % de deslizante.

A F<63+0,25% (FF) apresentou uma melhoria significativa no escoamento quando comparada com a F<63 (FF), observando-se que o seu perfil se aproxima da linha fronteira $ffc = 4$. Contudo, mantém um comportamento coesivo ($\sigma_1 = 1151$ N/m², $ffc=2$)

A F<63+0,5% (FF) inicia o seu comportamento na zona muito coesiva ($\sigma_1 = 537$ N/m², $ffc=1,8$), altera o seu comportamento com o aumento de σ_1 ($\sigma_1 = 1104$ N/m², ffc

=2,4) e culmina na zona de fácil escoamento ($ffc=4,2$). As $F<63+0,75\%$ (FF) e $F<63+1\%$ (FF), iniciam o seu comportamento na zona muito coesiva e atingem a zona de fácil escoamento, $ffc=4,5$ e $ffc=5$, respectivamente.

Também se pode observar que a $F<63+0,25\%$ apresentou um melhor resultado de escoamento em relação à $F<63$, não se tendo verificado este resultado quando se fez os cálculos para o IC e RH. Com esta nova tecnologia do PFT é possível obter valores mais fiáveis.

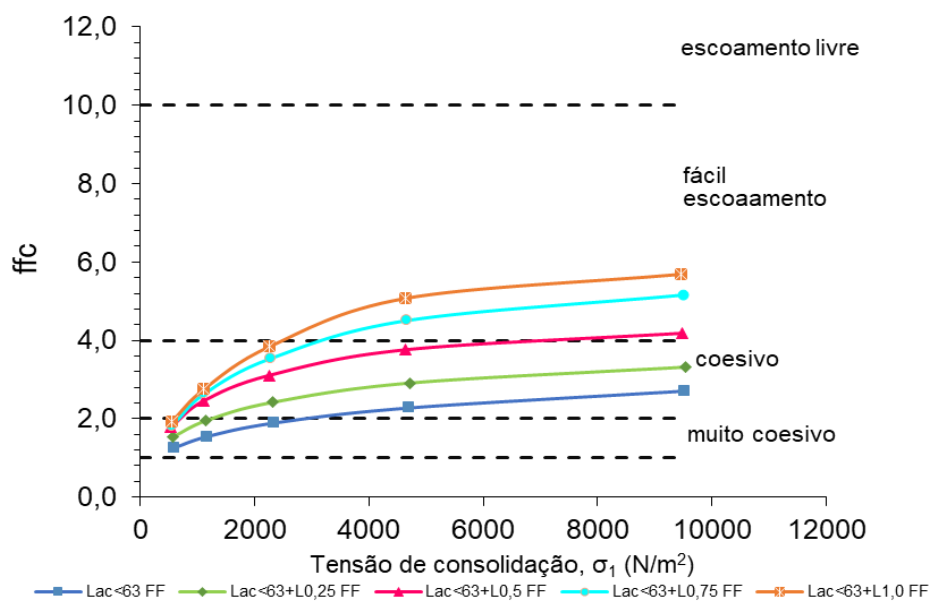


Figura 20– Representação gráfica do ffc em função da tensão de consolidação.

A Figura 20 é outro modo de apresentação de resultados obtidos da $F<63$ e da $F<63$ com as diferentes percentagens de deslizante.

Demonstra que todas as frações iniciam o seu comportamento na zona muito coesiva. A $F<63$ e $F<63+0,25\%$ são as frações que atingem a zona de comportamento coesivo, enquanto que a $F<63+0,50\%$, $F<63+0,75\%$ e $F<63+1\%$ são as frações que atingem a zona de comportamento de fácil escoamento.

Nos ensaios de QC (Figura 21) pode ainda verificar-se que os perfis em função do tempo de armazenagem da amostra sob tensão de consolidação (12h) apresentam sobreposição com os perfis obtidos no teste FF, podendo assumir-se que não ocorre o fenómeno de *caking* nas respetivas amostras analisadas.

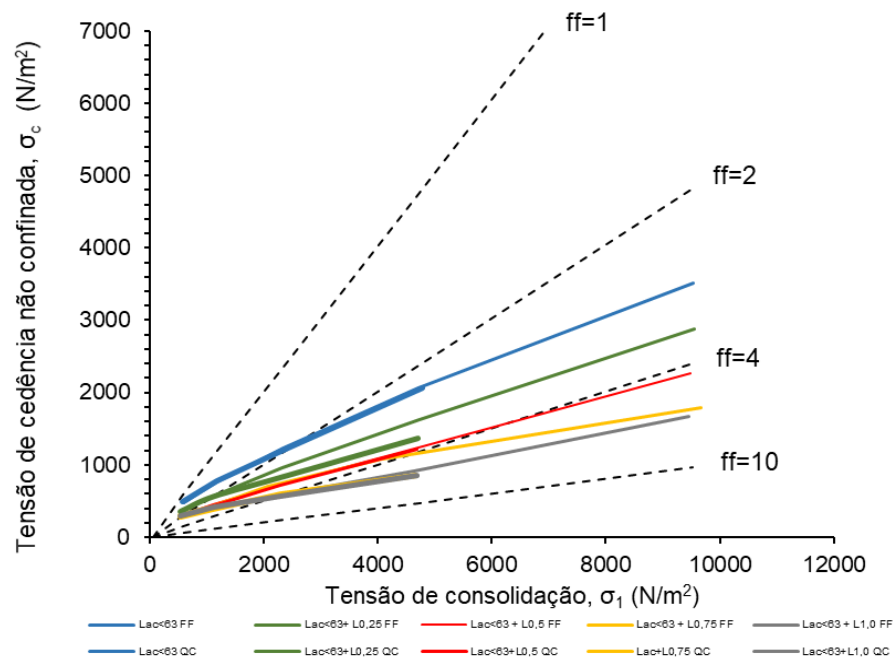


Figura 21– Representação gráfica do ensaio de Função de Fluxo (FF) e de Tempo de Consolidação (QC) da F<63 e da F<63 com as diferentes % de deslizante.

5 Conclusões

Este estudo evidenciou o efeito do lubrificante, tipo deslizante, na melhoria do escoamento da lactose, diluente usado nas formulações para formas de dosagem sólida.

As frações de menor granulometria possuem menor capacidade de escoamento em relação às de granulometria superior. Uma vez que as partículas de menores dimensões têm uma maior área de superfície específica, desenvolvem mais forças atrativas (van der Waals, pontes de hidrogénio e forças electrostáticas, entre outras) aumentando a coesão do material. Além disso, originam uma maior fricção interpartículas e entre elas e a própria superfície de contacto.

Para melhorar a capacidade de escoamento da F<63 foi adicionado lubrificante (tipo deslizante). Para comprovar essa melhoria foram utilizados ensaios convencionais (IC, RH, ângulo de repouso) e não convencionais (célula de corte).

Os resultados obtidos pela célula de corte (PFT) revelaram que a F<63 apresentava um comportamento coesivo e devido à adição gradual do deslizante foi possível determinar a percentagem ideal do mesmo (1%) que alterou o seu comportamento para a zona de fácil escoamento

Nos resultados obtidos pelos ensaios convencionais (ângulo de repouso) também foi possível visualizar estas alterações de comportamento, embora de modo menos evidente. Através deste ensaio, a capacidade de escoamento foi classificada como “má”, sendo necessária ajuda por agitação ou vibração. Nos ensaios referentes ao ICarr e RH revelaram uma melhoria no seu comportamento de escoamento. Contudo, não de modo suficiente para ser considerado aceitável.

Este estudo permitiu concluir que o deslizante utilizado produziu o efeito desejado (fácil escoamento) nas percentagens de 0,75 e 1%.

6 Referências Bibliográficas

1. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-lei nº 128/2013, de 14 de fevereiro;
2. Information, T. (n.d.). TECHNICAL INFORMATION 1424 AEROSIL ® Pharma colloidal silicon dioxide. <https://www.aerosil.com/product/aerosil/downloads/ti-1424-aerosil-pharma-colloidal-en.pdf> (acedido a 25 de maio 2019);
3. Morin, G., Briens, L. (2013). The Effect of Lubricants on Powder Flowability for Pharmaceutical Application, 14(3):1158–1168. <https://doi.org/10.1208/s12249-013-0007-5>
4. Rowe, R., Sheskey, P., Owen, S. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th edition; Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, UK; 2006
5. Faldu, B., Zalavadiya, B. Lubricants: Fundamentals of tablet manufacturing, 2231-2781. <http://www.ijrpc.com/files/04-2148.pdf> (acedido a 25 de Maio de 2019).
6. Crouter, A., Briens, L. (2014). The effect of moisture on the flowability of pharmaceutical excipients. AAPS PharmSciTech. 15(1):65–74,
7. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Farmacopeia 9. 2008,
8. United States Pharmacopeial Convention. U.S. Pharmacopeia 39 National Formulary 34. 2016. 7137 p.
9. Liberman, A., Kanig, I., Lachman, L. Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica, volume I, 3ª edição, 2015.
10. Lobo, J.S., Morgado, R., Prista L.N., Alves, A.C. Tecnologia Farmacêutica volume 1, 2011 Fundação Calouste Gulbenkian;
11. “Propriedades de uma partícula” <http://www.criba.edu.ar/cinetica/solidos/Capitulo2.pdf> (acedido a 11 Abril de 2018);
12. Vernon-Parry, KD. (2000). Scanning electron microscopy: an introduction. III-Rev.;13(4):40–44.,
13. Reimer., L. Aulton’s Pharmaceutics: The Design and manufacture of medicines volume 3. Harcourt Publishers Limited, editor. London: Churchill Livingstone/Elsevier; 1987. 166 p.

14. Malvern. Laser diffraction particle sizing technique [Internet]. Available from: <https://www.malvern.com/en/products/technology/laserdiffraction> (acedido a 5 Maio de 2018);
15. Aulton, M.E., Taylor, K. Aulton's pharmaceuticals: the design and manufacture of medicines. Churchill Livingstone/Elsevier; 2013. 894 p.
16. Bodhmag, A. Correlation between physical properties and flowability indicators for fine powders (acedido a 18 de Junho de 2019);
17. "Pharmacopeia Forum" USP 29 –NK24 page 3017,; volume nº28(2) page 618.
18. Farmacopeia Europeia 9.0, Vol. I, Council of Europe, Strasbourg, edqm, (2016).
19. Shulze, D. Powders and Bulk Solids - Behavior, Characterization, Storage and Flow, Springer, Berlin Heifrlbrtg New York, 2008.
20. "Lactose mono-
hidratada", <https://infinitypharma.com.br/uploads/insumos/pdf/l/lactose-monohidratada.pdf> (acedido a 11 de Abril de 2018);
21. "Aerosil 200" <http://www.acofarma.com> - Aerosil_200.pdf (acedido a 11 de Abril de 2018).